UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE PARIS OUEST

ANNEE 1972 NUMERO 12

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplome d'Etat)

par

MONSIEUR FERRE JACQUES

NE LE 9 MAI 1945 A MAURIAC (CANTAL)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

SUR L'INTERET DU DOSAGE DES STEROIDES URINAIRES DANS LA MOLE HYDATIFORME

A PROPOS DE CINQ CAS

PRESIDENT : Monsieur le Professeur F. LEPAGE

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE PARIS OUEST

ANNEE 1972 NUMERO

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplome d'Etat)

par

MONSIEUR **FERRE** JACQUES

NE LE 9 MAI 1945 A MAURIAC (CANTAL)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

SUR L'INTERET DU DOSAGE DES STEROIDES URINAIRES DANS LA MOLE HYDATIFORME

A PROPOS DE CINQ CAS

PRESIDENT : Monsieur le Professeur F. LEPAGE

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MON FRERE

A MA FAMILLE

EN TEMOIGNAGE DE MA PROFONDE AFFECTION.

A MES AMIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. LEPAGE

Professeur de Clinique Obstétricale à la Faculté
Gynécologue - Accoucheur des Hôpitaux de PARIS,

qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
En témoignage de notre profond respect.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543516_0139

A MONSIEUR LE DOCTEUR MICHELON

Ancien Chef de Clinique Obstétricale,
Gynécologue-Accoucheur de l'Hôpital de ST GERMAIN,

en le remerciant de nous avoir guidé de ses précieux conseils au cours de ce travail.

A mes Maîtres de la Faculté et à mes Maîtres des Hôpitaux,

en hommage respectueux.

P L A N D'E T U D E

- INTRODUCTION

- HISTORIQUE DE LA MOLE HYDATIFORME

- LA MOLE ET SON DIAGNOSTIC

- PRESENTATION DE CINQ OBSERVATIONS

- ELIMINATION STEROIDIENNE URINAIRE ET GROSSESSE NORMALE

- DISCUSSION

- CONCLUSION

- I N T R O D U C T I O N -

Le diagnostic positif de la môle hydatiforme n'est pas toujours très facile. Si la forme complète est relativement bien diagnostiquée par l'association de métrorragies, d'une altération de l'état général, de signes de toxémie gravidique, d'un volume utérin supérieur à celui d'une grossesse normale, de kystes ovariens bilatéraux et enfin d'un dosage de prolans supérieur à 50.000 UL, les formes pauci symptomatiques peut-être plus fréquentes sont de diagnostic plus difficile.

Le dosage des stéroïdes urinaires était classiquement considéré comme de peu de valeur. Les dosages hormonaux pratiqués avant et le jour de l'expulsion n'avaient jamais permis de conclure à des modifications significatvies dans les taux des oestrogènes. PIGEAUD avait signalé l'augmentation du taux de pregnandiol dans les processus molaires. BONANNO et ses collaborateurs ont mis en évidence des taux anormaux d'oestrogènes dans certains cas de môles. D'autres travaux récents ont montré que dans les cas de môle à symptomatologie incomplète et avec taux de prolans non caractéristique, le contraste entre un taux de HCG compatible avec une grossesse en évolution et un taux bas, voire effondré de stéroïdes urinaires pouvait constituer un argument de valeur.

Ceci ne correspond pas tout à fait à nos impressions, il nous a paru intéressant de reprendre cinq cas de grossesses molaires pour lesquelles ni la clinique, ni le dosage d'hormones chorioniques gonadotropes n'étaient décisifs et au cours desquelles avaient été faits à une ou plusieurs reprises des dosages bien classiques du pregnandiol et des phénolstéroïdes urinaires.

.../...

...

Notre premier objectif, à la lumière de ces observations, est de voir si les résultats du dosage des stéroïdes peuvent être effectivement un argument diagnostique utilisable et interprétable dans une suspicion de môle hydatiforme.

En comparant ces faits cliniques avec les données de la littérature et avec l'état actuel des connaissances en hormonologie gravidique, nous souhaiterions ensuite en dégager certains aspects théoriques.

Il nous apparait en effet que les travaux antérieurs n'ont peut-être pas suffisamment insisté sur le fait que l'interprétation des résultats hormonologiques dans la môle doit tenir compte d'un facteur essentiel : le facteur chronologique.

- H I S T O R I Q U E -

Il semble bien que la môle hydatiforme soit connue depuis l'Antiquité.
Hyppocrate reconnaissait dans la dégénérescence kystique du placenta une cause d'avortement.
RUYSCH en 1691 décrivait la môle comme un parasite appartenant au placenta.
A la même époque, de GRAAF émet l'hypothèse que le follicule ovarien est responsable de la môle.
Mais c'est surtout à MARCHAND que l'on doit en 1895 la description de l'affection telle qu'elle est actuellement connue.
JEANNIN, WEILSPIRE puis BRINDEAU en ont étudié les différents aspects anatomiques et évolutifs.
ASCHEIM et ZONDECK découvraient dans les urines de femmes enceintes en 1927 l'hormone gonadotrope, d'abord crue d'origine hypophysaire puis reconnue comme d'origine chorionique.
Enfin, les méthodes pratiques de dosage de l'hormone gonadotrope chorionique (HCG) auxquelles le nom d'HINGLAIS est attaché en France, permettaient d'authentifier avant l'avortement le diagnostic de grossesse molaire, dans les cas où le taux de HCG atteint un niveau très élevé, non observé dans les grossesses normales.

-LA MOLE ET SON DIAGNOSTIC-

Si l'étiologie de la môle hydatiforme reste de nos jours parfaitement obscure, cette dégénérescence kystique des villosités choriales est bien anthentifiée sur le plan anatomopathologique.

Suivant les aspects macroscopiques, il est classique de distinguer la môle typique à gros grain encapsulée ou diffuse, la môle à petit grain en tête d'épingle parfois seulement microscopique, la môle totale ou partielle, la môle non embryonnée la plus fréquente par résorption précoce de l'embryon et la môle embryonnée plus rare, généralement partielle.

L'examen microscopique groupe 3 ordres d'anomalies de la villosité choriale :

- l'absence de vascularisation,
- l'oedème kystique du stroma,
- la prolifération du cyto et syncitiatrophoblast

Cet examen permet encore de distinguer schématiquement

- la môle encapsulée,
- la môle dissecante ou chorio adénome-destruens,
- le chorio épithéliome ou choriocarcinome.

Ces distinctions capitales pour le pronostic, mais dont l'appellation et la signification restent discutées et variables suivant les écoles et les pays n'auront pas à nous retenir ici.

Au point de vue biologique, la prolifération et l'activité exagérée des cellules trophoblastiques donnent lieu logiquement à une hypersécrétion d'hormone chorionique gonadotrope.

La symptomatologie clinique de la môle est en principe riche et évocatrice. De révélation plus ou moins précoce (3ème, 4ème mois), la môle se présente comme une grossesse, mais une grossesse anormale.

- L'exagération des signes sympathiques est fréquente. La femme vomit et parfois on note une atteinte même sévère de l'état général.

- Des signes de toxémie anormalement précoces apparaissent tels qu'oedème, oligurie, albuminurie.

- Les métrorragies sont un symptôme quasi constant. Il s'agit d'hémorragies spontanées, sans cause déclenchante, de sang rouge plus ou moins mêlé de caillots, d'évolution capricieuse, d'abondance variable.

L'examen obstétrical permet de découvrir un utérus en général mou et surtout plus gros que ne le voudrait l'âge présumé de la grossesse.

- L'absence de signes foetaux, à savoir absence de bruits du coeur et de mouvements actifs, représente un signe négatif important au delà de 4 mois ½.
- Enfin, parfois, l'examen pourra percevoir les classiques mais rares kystes ovariens uni- ou bilatéraux.

Le diagnostic évoqué cliniquement est confirmé lorsque le taux d'hormones chorioniques est très élevé. L'accord a peu près général est fait pour considérer qu'un taux supérieur à 80.000 UL ou pour plus de prudence 100.000 UL affirme le diagnostic.

Mais on sait hélas que la symptomatologie clinique de la môle est loin d'être toujours aussi typique et aussi facile à interpréter.

En effet, il s'agit bien souvent d'une grossesse peu différente d'une grossesse normale.

- Les signes de toxémie gravidique manquent le plus souvent,
- les métrorragies isolées du début de grossesse évoquent une menace d'avortement ou associées à une masse latéro-utérine font craindre une grossesse extra-utérine.

A l'examen obstétrical, le gros utérus fait discuter une erreur sur la date des règles, une gemellaire, une grossesse sur utérus fibromateux. L'utérus est parfois en rapport avec l'âge de la grossesse ou même trop petit. Enfin, les kystes ovariens sont très inconstants.

Le dosage d'hormone chorionique gonadotrope n'est pas toujours si caractéristique, même si les dosages sont répétés.
En effet, le taux d'HCG peut être élevé, mais pas dans la zone caractéristique : ce taux peut aussi être normal ou légèrement augmenté amenant des discussions où il est impossible de trancher entre une môle, une grossesse gemellaire ou un"placenta hypersécrétant". Enfin, ce taux d'HCG peut être bas, reflet d'une môle morte ou moribonde.

Donc il s'agit d'un problème diagnostique difficile et ce sont précisément 5 de ces cas difficiles que nous étudierons ici.

Certes, de nombreux auteurs ont décrit des méthodes non moins nombreuses pour aider précocément au diagnostic de môle. Nous ne ferons que citer :

- des méthodes biologiques telles que l'étude du pouvoir antiprotéolytique du sérum, le dosage de la transaminase glutamique oxalo acétique, plus récemment l'isolement d'éléments antigéniques. (Ag 5 A) qui seraient spécifiques de la môle.

- Des méthodes radiographiques telles que l'angiographie, l'amniographie et plus récemment l'échographie ultra-sonore.

Cette multiplication des méthodes tient pour une part, semble-t-il, à des attitudes doctrinales et thérapeutiques surtout étrangères qui visent à un traitement actif et précoce (évacuation chirurgicale, voire renforcée d'exérèse, emploi systématique d'anti-mitotiques).

Pour notre part, nous sommes théoriquement moins pressés, puisque plus fidèles à une attitude expectative bien classique et qui nous parait être pour la malade celle du moindre risque. D'autre part, parmi les nombreuses méthodes citées ci-dessus, les unes ne sont guère à la portée de praticiens même bien équipés, les autres sont trop dangereuses à nos yeux pour le produit de la conception en cas d'erreur de diagnostic.

Pourtant, il importe de faire aussitôt que possible le diagnostic en raison de l'incertitude pronostique. Quoique peu fréquente en nos régions, nul n'ignore la pénible évolution sur le chorioépithéliome, encore que la chimio-thérapie moderne ait rendu celui-ci nettement moins redoutable.

Le dosage des stéroïdes est un moyen aujourd'hui bien courant d'exploration biologique chez une femme enceinte qui saigne.

Il nous a paru capital de savoir si ces dosages pouvaient dans ce cas particulier nous apporter quelque chose et c'est ce que nous nous proposons de faire après avoir présenté 5 observations de môle.

- O B S E R V A T I O N S -

Observation n° 1 - 6394

Mme LAM... Jocelyne - 31 ans. Mariée depuis 7 ans.

Antécédents obstétricaux : un avortement à 2 mois.

Histoire clinique : Cette femme consulte le 10/4/67 pour apparition de métrorragies. Ses dernières règles normales datent du 25/1/67.

- Donc grossesse de 9 semaines (apparition de métrorragies).

Le dosage des stéroïdes révèle :

- créatinine : 1, 48 g/24 h
- pregnandiol : 10 µg/24 h
- phénostéroïdes : 150 µg/24 h
- 17 ceto : 6 mg/24 h.

Ces dosages sont normaux pour une grossesse présumée de cet âge et cette malade est mise au repos et à la progestérone.
Les métrorragies se calment.
Quelques jours plus tard, on assiste à une reprise des saignements :

- Le 18/4/67, grossesse de 10 semaines (reprise des métrorragies)

A l'examen clinique, on note :

- au speculum que le sang vient de la cavité utérine,
- au TV que le col est ouvert à 1 doigt, l'utérus est anteversé, antefléchi, correspondant à l'âge de la grossesse.
  Les annexes ne sont pas perçues.
- Un état général satisfaisant, une T.A. à 11/5.

Il s'agit d'un avortement en cours et le curetage devait ramener quelques débris placentaires adressés en anatomo-pathologie.

"L'étude histologique du prélèvement montre des fragments d'annexes ovulaires constituées par des villosités pour la plupart imbibiéesd'oedème et généralement avasculaires. On note de plus un état généralement prolifératif du revêtement trophosyncitial. Structure caractéristique de môle au moins partielle". (Dr P. ISIDOR).

Une surveillance habituelle a été entreprise dans les suites de cet avortement molaire et l'évolution a été favorable. Nous pouvons conclure de cette observation les faits suivants : il s'agissait d'une grossesse normale, qui, brutalement, s'est mise à saigner à la 9ème semaine, conduisant à un traitement par le repos et la progestérone. L'état général était satisfaisant, sans signes de toxémie, le toucher vaginal ne percevait pas de kystes. L'hypothèse d'une môle n'a pas été soulevée. Il n'y a donc pas eu de dosage d'hormones chorioniques, mais le dosage des stéroïdes s'est révélé normal pour l'âge présumé de la grossesse, alors qu'il s'agissait histologiquement d'une môle indiscutable.

Observation n° 2 - 10772

Mme FIT..., âgée de 31 ans, secondigeste.

Antécédents obstétricaux : une grossesse normale, avec accouchement normal à terme.

Histoire clinique : Cette femme consulte le 4/12/70 pour métrorragies, altération de l'état général et vomissements. Ses dernières règles normales datent du 16/9/70.

Donc grossesse de 10 semaines : apparition de métrorragies, d'une altération de l'état général et de vomissements.

A l'examen clinique, on trouve un utérus anteversé, antefléchi, augmenté de volume pour l'âge de la grossesse, un col fermé, des annexes non perçues.

La TA est à 11/7.

Nous lui prescrivons un repos absolu. Les saignements se tarissent, mais réapparaissent presque aussitôt motivant une nouvelle consultation.

Le 20/12/70, grossesse de 12 semaines, persistance des métrorragies et du mauvais état général.

Les dosages hormonaux sont les suivants :

- créatinine : 0,75 g/24 h
- phénolstéroïdes : 36 γ/24 h
- pregnandiol : 13 mg/24 h.

Cette grossesse étant très désirée, nous prescrivons un traitement par repos, éthinyl oestradiol et progestérone.

Mais, devant la persistance des saignements et de l'altération importante de l'état général, nous suspectons une môle et pratiquons un dosage des prolans.

Le 11/1/71, grossesse de 15 semaines, le dosage des prolans < 20.000 UL et > 10.000 UL n'est pas en faveur de la môle.

Les dosages hormonaux sont les suivants :

- créatinine : 0,70 g/24 H
- folliculine : 1900 γ/24 H
- pregnandiol : 24 mg/24 H

Le 25/1/71, grossesse de 17 semaines. Les métrorragies persistent, nous obligeant à transfuser la malade pour lutter contre l'anémie. Nous ne détectons aucune activité cardiaque foetale par le détecteur ultra-sonore à effet DOPPLER.
La persistance des métrorragies, l'examen clinique, montrent qu'il s'agit d'un avortement en cours. La révision utérine ramène un placenta macroscopiquement molaire que devait confirmer l'examen anatomopathologique.
"Aspect sur tous les prélèvements des villosités choriales à caractère franchement vésiculaire. Axe conjonctif avasculaire et oedémateux, revêtu par un trophoblaste nécrosé ou d'une extrême minceur sans aucune tendance bourgeonnante. Structure typique de môle vésiculaire. L'état involutif et nécrotique du trophoblaste parait expliquer la faible teneur en prolans".
(Dr P. ISIDOR).

La surveillance habituelle a été entreprise dans les suites de cet avortement molaire et l'évolution a été favorable. Nous pouvons concure de cette observation les faits suivants : il s'agissait d'une grossesse pathologique par des métrorragies apparues dès la 10ème semaine, conduisant à un traitement par repos, oestrogènes, progestérone, et sang.

Quoique le volume utérin ne soit pas excessif, l'altération de l'état général était franche et persistante, faisant craindre avec les métrorragies à une grossesse molaire. En fait, le dosage des gonadotrophines chorioniques était dans les limites de la normale.
Nous n'avons jamais retrouvé de signes de toxémie et le toucher vaginal ne percevait pas de kystes. Les dosages des stéroïdes se sont révélés normaux pour une grossesse présumée de cet âge.

Observation n° 3 - 13169

Mme NGO..., âgée de 39 ans, d'origine extrême orientale.

Antécédents obstétricaux : 9 accouchements normaux à terme d'enfants, pesant entre 2 à 4 kg.

Histoire clinique : cette femme consulte le 13/7/72 pour métrorragies et douleurs. Les dernières règles datent du 2/5/70.

Donc grossesse de 10 semaines : apparition de métrorragies et de douleurs. On prescrit repos et progestérone.

Le 20/10/70 : grossesse de 22 semaines. Les métrorragies persistent.

L'examen clinique révèle :

- HU : 16 cm
- utérus gravide conforme à l'âge de la grossesse,
- il n'existe pas de mouvements actifs,
- nous ne percevons aucune activité cardiaque foetale par le détecteur ultra sonore à effet DOPPLER.

Le dosage des prolans, $<$ 30.000 UL $>$ 20.000 UL est dans les limites de la normale.

Traitement poursuivi soit : repos, éthinyl oestradiol et progestérone.

Le 29/10/70 : grossesse de 25 semaines. L'état général est satisfaisant, mais les métrorragies persistent.

Les dosages hormonaux pratiqués à cette date montrent :

- phénolstéroïdes : 880 γ/24 h
- pregnandiol : 16 μg/24 h
- créatinine : 1,15 g/l.

L'examen clinique révèle un volume utérin insuffisant. Les annexes ne sont pas perçues. Il n'y a pas de mouvements actifs ni de bruits du coeur foetal. La TA est à 14/9.

Nous conseillons l'hospitalisation à cette femme, mais, dans la nuit précédant la date d'entrée dans le Service, elle expulse une masse arrondie de la taille d'un melon.
La révision utérine ramène des débris placentaires et l'examen anatomopathologique conclut :
"présence de nombreuses villosités choriales, de structure franchement vésiculaire. Etat fortement prolifératif du syncitio et cytotrophoblaste. Présence d'importantes anomalies cytologiques des éléments cytotrophoblastiques. On ne peut que conclure de façon affirmative à un oeuf molaire sans préjuger de son éventuelle transformation en môle destruens ou même en chorioépithéliome. Il est cependant très exceptionnel de constater une telle prolifération d'allure franchement anarchique du trophoblaste dans un processus uniquement molaire". (Dr P. ISIDOR).

Nous devions entreprendre une surveillance particulièrement attentive dans les suites de cet avortement molaire au vue du compte rendu anatomopathologique et compte tenu de l'origine ethnique de la malade. Mais l'évolution a été favorable et rien n'a confirmé nos alarmes dans l'allure de la couche de la prolanurie.

Nous pouvons conclure de cette observation les faits suivants : il s'agissait d'une grossesse apparemment normale jusqu'à la 10ème semaine où les métrorragies devaient apparaitre et durer ensuite, justifiant du repos et un traitement par éthinyl oestradiol et progestérone. L'état général était satisfaisant : nous n'avons jamais retrouvé de signes de toxémie et le toucher vaginal ne percevait pas de kystes ovariens.

Le dosage des gonadotrophines chorioniques était dans les limites de la normale, et l'évolution rapide des choses dès la 22ème semaine ne nous a pas permis de contrôler ce premier dosage. L'élimination stéroïdienne urinaire s'est révélée très insuffisante pour une grossesse présumée de cet âge.

Observation n° 4 - 7688

Mme BA... Edith - 21 ans, primipare.

Antécédents obstétricaux : sans antécédents obstétricaux.
Histoire clinique : cette femme consulte le 8.6.68 pour métrorragies, douleurs abdominales, vomissements. Ses dernières règles datent du 20 janvier 1968.
Donc, grossesse de 18 semaines : apparition de métrorragies, de douleurs et de vomissements.
L'examen sous speculum montre un vagin et un col sain.
Au toucher vaginal, le col est long fermé, l'utérus est du volume d'une grossesse de 4 mois.
Le taux de prolans est $>$5000 UL $<$ 10.000 UL
Les dosages hormonaux révèlent :
- créatinine : 0,94 g/l
- pregnandiol : 10,5 µg/24 h
- phénostéroïdes : 700 γ/24 h
- 17 ceto 7

On conseille à cette femme du repos et un traitement par éthinyl oestradiol et antispasmodiques.

Le 22/6/68, grosse de 20 semaines, nouvelle consultation devant la persistance des métrorragies.
De nouveaux dosages révèlent :
- créatinine : 0,37 g/24 h
- pregnandiol 5,5 mg/24 h
- phénolstéroïdes : 175 γ/24 h.

L'interprétation est difficile, du fait du recueil incomplet des urines. Malgré tout, en rapportant les résultats au taux de créatinine, les taux d'oestrogène et de pregnandiol demeurent très faibles.

L'examen gynécologique pratiqué une semaine plus tard montre :

- speculum : des métrorragies
- au TV un utérus petit pour l'âge de la grossesse, des annexes non perçues.
- Nous n'enregistrons ni mouvements actifs, ni activité cardiaque foetale à l'enregistrement ultra-sonore.

Au traitement déjà institué est ajouté de la progestérone. Le pronostic est sévère car les dosages hormonaux ont montré une insuffisance oestrogénique sérieuse.

Le 20/7/68, grossesse de 25 semaines, Mme BA... entre dans le Service pour avortement en cours.
Les métrorragies persistent accompagnées de contractions utérines.
Au toucher vaginal, le col est perméable à 2 doigts.
Révision utérine sous anesthésie générale.

Résultats de l'examen anatomopathologique.
"Aspect molaire macroscopique évident. Villosités hypertrophiques dont l'axe très largement oedémateux et entièrement avasculaire est bordé par un syncitium souvent végétant".

Nous avons surveillé les suites de cet avortement molaire et l'évolution a été favorable.

Nous pouvons conclure de cette observation les faits suivants : il s'agissait d'une grossesse apparemment normale jusqu'à la 18ème semaine ou des métrorragies sont apparues pour durer ensuite.
L'état général était satisfaisant, nous n'avons jamais retrouvé de signes de toxémie et le toucher vaginal ne percevait pas de kystes ovariens.
Le dosage des gonadotrophines chorioniques était dans les limites de la normale.
L'élimination stéroïdienne était très insuffisante pour une grossesse présumée de cet âge.

Observation n° 5

Mme LER... Martine 30 ans.

Antécédents obstétricaux

- un avortement à 2 mois ½ en 1968,
- un accouchement normal à terme en 1970.

Histoire clinique

- Hospitalisation le 11/4/72 (grossesse de 18 semaines) pour
  - protéinurie
  - hypertension à 17/10
  - métrorragies depuis 1 semaine.

L'examen clinique révèle une HU à 15-16 cm.
Le toucher vaginal perçoit un col long, fermé, des annexes non perçues.
Nous ne percevons aucun mouvement actif, aucune activité cardiaque foetale à l'enregistrement ultra sonore.
Le traitement basé sur le repos et les hypotenseurs est institué.

Le 21/4/72 (grossesse de 19 semaines ½), les métrorragies persistent, mais le col reste long et fermé.
Le dosage des stéroïdes urinaires le 21/4/72 montre

- 17 ceto 15,7 mg/24 h
- phénolstéroïdes 1233 γ/24 h
- pregnandiol 12 mg/24 h
- créatinine : 1,20/24 h.

Une réaction immunologique de grossesse est positive, dilution 1/10 = 555 UL

Le dosage des stéroïdes le 28/4/72 - grossesse de 18 semaines

- 17 ceto : 12,6 mg/24 h
- phénolstéroïdes 1000 γ/24 h
- pregnandiol : 14,4 mg/24 h
- créatinine : 0,81 g/24 h

On entreprend un traitement de progestérone et éthinyl oestradiol. L'état général est bon. La malade quitte le service après disparition des métrorragies.

Le 15/5/72 (grossesse de 22 semaines ½), nouvelle hospitalisation pour

- hypertension artérielle à 17/10
- protéinurie
- reprise des métrorragies avec contractures.

L'examen clinique montre un utérus en rapport avec l'âge présumé de la grossesse. Le col est long fermé. Les annexes ne sont pas perçues.
Nous ne percevons ni bruits du coeur foetaux, ni mouvements actifs.
Le problème de la vitalité de l'oeuf est posé.
Le dosage de l'oestriol urinaire est à 3724 γ.
La malade est conservée en observation sous traitement hypotenseur et repos.
Le diagnostic de môle est suspecté.

Le dosage immunologique des prolans le 3 juin 1972 (grossesse de 23 semaine) :

- réaction positive 1/160° # 8880 UL
- réaction positive douteuse 1/320° # 17.760 UL
- réaction négative 1/640°# 35.520 UL

Le dosage des stéroïdes urinaires le 9 juin 1972 (grossesse de 24 semaines) :

- phénolstéroïdes 1200 γ/24 h
- pregnandiol : 12 mg/24 h
- crétinine : 1,06 g/24 h.

Enfin, après persistance des métrorragies et des contractions, cette femme accouche d'une môle le 12 juin 1972, donc après 24 semaines ½ d'aménorrhée.

"Vésicules oedémateuses et avasculaires revêtues par un trophoblaste moyennement proliférant. Structure de môle vésiculaire".

Cette observation est trop récente pour qu'on puisse apprécier le pronostic tardif mais les premières suites ont été favorables.

Nous pouvons conclure de cette observation les faits suivants : il s'agirait d'une grossesse apparemment normale jursqu'à la 17ème semaine, ou devaient apparaitre des signes de toxémie (protéinurie, hypertension artérielle) et des métrorragies. L'état général est resté relativement satisfaisant et le toucher vaginal n'a jamais perçu de kystes ovariens.
Le dosage des gonadotrophines chorioniques était dans les limites de la normale. L'élimination stéroïdienne s'est révélée franchement insuffisante à 19 semaines ½, à 20 semaines et à 26 semaines.

Il ressort de ces 5 observations que la symptomatologie clinique et biologique par principe riche et évocatrice fait bien souvent défaut.

En effet :

- 1] Les premiers symptômes sont loin d'être toujours précoces

  - 10 semaines pour l'observation n° 1
  - 17 semaines " " n° 2
  - 25 semaines " " n° 3
  - 25 semaines " " n° 4
  - 26 semaines ½ " " n° 5

- 2] Dans un cas seulement, cette grossesse anormale était très mal supportée. L'atteinte de l'état général était sérieuse. Les quatre autres femmes avaient conservé un état général relativement satisfaisant, sans majoration des signes sympathiques.

- 3] Les signes classiques de toxémie ne sont présents que dans l'observation n° 5. Il s'agit de signes précoces, apparaissant après 17 semaines d'aménorrhée.

- 4] Le seul caractère clinique retrouvé de façon constante est la métrorragie d'abondance variable mais répétée, spontanée d'évolution capricieuse.

- 5] Le volume de l'utérus ne nous a jamais paru anormalement augmenté, et nous n'avons jamais perçu de kystes ovariens.

- 6] Les procédés de détection par ultrasons de l'activité cardiaque foetale ont toujours été négatifs.

- 7] Dans aucun de ces 5 cas, le dosage biologique de l'hormone chorionique gonadotrope ne nous a permis d'affirmer le diagnostic.

En effet, même dans l'observation n° 3 ou l'histologiste atteste le caractère exceptionnellement prolifératif de la môle, le taux des HCG est normal pour l'âge présumé de la grossesse.

Dans ces môles de stmptomatologie pauvre et de diagnostic difficile, voyons ce qu'ont apporté les dosages de l'élimination stéroïdienne urinaire.

- Observation n° 1 grossesse présumée de 8 semaines

  - Folliculine : 150 µg/24 h
  - pregnandiol : 10 mg/24 h

Elimination stéroïdienne satisfaisante pour une grossesse présumée de cet âge.

- Observation n° 2 - grossesse présumée de 11 semaines

  - Folliculine : 360 γ/24 h
  - Pregnandiol : 13 mg/24 h

grossesse présumée de 15 semaines

  - Folliculine 1900 γ/24 h
  - pregnandiol 24 mg/24 h

Taux de stéroïdes un peu élevé pour une grossesse présumée de cet âge.

- Observation n° 3 - grossesse présumée de 25 semaines

  - Folliculine : 880 γ/24 h
  - pregnandiol : 16 mg/24 h

Elimination stéroïdienne insuffisante pour une grossesse présumée de cet âge.

- Observation n° 4 - grossesse présumée de 18 semaines

- Folliculine : 700 γ/24 h
- pregnandiol : 10,5 mg/24 h

grossesse présumée de 20 semaines

- Folliculine : 175 γ/24 h
- pregnandiol : 5,5 mg/24 h

Elimination stéroïdienne très insuffisante pour une grossesse présumée de cet âge.

- Observation n° 5 - grossesse présumée de 19 semaines ½

- Folliculine 1233 γ/24 h
- pregnandiol 12 mg/24 h

grossesse présumée de 20 semaines

- Folliculine 1000 γ/24 h
- pregnandiol 14,4 mg/24

grossesse présumée de 26 semaines

- Folliculine : 1200 γ/24 h
- pregnandiol : 12 mg/24 h

Elimination stéroïdienne insuffisante à 20 semaines et très insuffisante à 26 semaines.

En résumé, dans 2 de nos observations, l'élimination stéroïdienne est normale et dans les 3 autres, l'élimination stéroïdienne est insuffisante.

Ces résultats nous rendent perplexes et il nous a paru intéressant de situer ces résultats chronologiquement dans l'évolution hormonale de la grossesse.

- E L I M I N A T I O N S T E R O I D I E N N E U R I N A I R E -

E T

G R O S S E S S E N O R M A L E

1) Gonadotrophine chorionique

Il est généralement admis actuellement que, dès la nidation 5 à 6 jours après la fécondation le syncitio trophoblaste réalise la synthèse de l'hormone chorionique gonadotrope.

2) Stéroïdes

a) Rôle du corps jaune gestatif

La biosynthèse des phénolstéroïdes et du pregnandiol parait bien plus complexe.
M. F. JAYLE montre que dans les premiers mois de la grossesse, c'est le corps jaune stimulé par HCG qui est le siège principal de la production d'oestrogènes et de progestérone.
Cette théorie semble admise maintenant, bien que DICZFALUZY et BORELI (1961) aient montré que le placenta secrétait précocement des oestrogènes en pratiquant une castration à la 6ème et 10ème semaine.
CZAPO montre pour sa part que le corps jaune gravidique est actif jusqu'à la 10ème semaine très précisément.

b) Rôle de l'unité foeto-placentaire

Au delà du 3ème mois, la sécrétion stéroïdienne du syncitium placentaire prend le relais du corps jaune gestatif dans le cadre de "l'unité foeto-placentaire".

Dans le corps jaune gestatif, les cellules thécales de la thèque interne produisent oestrogènes et 17 OH progestérone, alors que les grosses cellules chargées de colloïde provenant de la granulosa secrètent la progestérone.

Dans l'unité foeto-placentaire : après le 3ème mois, le placenta se comporte comme une glande endocrine incomplète en raison du fait qu'il est incapable de réaliser comme l'ovaire la synthèse des précursseurs de la progestérone et des oestrogènes.

Le cholestérol du plasma maternel constitue le matériau de base. Le placenta le transforme en pregnenolones. Sous l'influence de la 3 β hydroxypxydoréductase et de la $\Delta 5$ isomérase. Ce stéroïde est converti en progestérone.

Quant à la production d'oestrogènes, FRANDSEN, STAKEMANN et DICZFALUZI ont montré que l'oestriol pouvait être considéré comme le reflet assez fidèle de la vitalité foetale car son précurseur est élaboré au niveau de la "zone x" située entre la réticulée et la médullo-surrénale foetale.

Enfin, on s'aperçoit que d'un point de vue purement quantitafif, les dosages d'oestrogène et de pregnandiol ne s'élèvent véritablement de façon massive qu'à partir du 3ème mois, date approximative de l'entrée en fonction de l'unité foeto-placentaire.

C) CONCLUSION

Donc, on peut dire, en schématisant à l'extrême que les dosages hormonaux au cours de la grossesse paraissent refléter surtout l'activité ovarienne pendant le 1er trimestre, puis l'activité placentaire pendant les 2 derniers trimestres.

- D I S C U S S I O N -

Nous avons revu 5 observations de môles pour lesquelles le diagnostic était difficile.
Cliniquement, les métrorragies étaient constantes, mais le tableau était souvent incomplet, soit que l'altération de l'état général n'existe pas toujours, que les kystes ou les signes de toxémie ne soient pas souvent retrouvés, que le volume utérin ne soit pas nettement discordant par rapport à l'âge de la grossesse.
Biologiquement, les dosages de HCG pratiqués n'ont pas été significativement élevés.
Nos dosages hormonaux se sont révélés 2 fois normaux et 3 fois insuffisants.

Que nous apporte la littérature ?

PIGEAUD et BURTHIAULT avaient dégagé en 1951 plusieurs notions relatives à l'élimination hormonale de la môle en étudiant tout particulièrement la pregnandiolurie.

L'origine du pregnandiol leur parassait être placentaire et surtout ovarienne. Une élévation du taux des HCG stimulait les ovaires sur un plan fonctionnel, leur faisant ainsi élaborer de la progestérone et sur un plan anatomique rendant compte des kystes ovariens souvent rencontrés dans la môle.

Partant de telles bases, ils donnaient ainsi une valeur diagnostique et même pronostique à la pregnandiolurie au cours d'une grossesse molaire. C'est ainsi qu'ils montraient

- qu'un taux abaissé de pregnandiol ne permettait ni d'affirmer, ni d'éliminer une môle.
- Qu'un taux de pregnandiol normal au cours de l'évolution d'une grossesse troublée par les hémorragies ne permettait pas d'éliminer la môle.

- Qu'un taux élevé de pregnandiol, au cours d'une grossesse débutante, s'il existe par ailleurs des signes faisant redouter une grossesse molaire doit orienter vers ce diagnostic.

- Que pendant l'évolution molaire, le taux de la pregnandiolurie n'avait pas de signification pronostique étroite, cependant ces auteurs constataient que c'était dans les cas où le pregnandiol était le plus élevé que les suites étaient les plus troublées.

Ils concluaient en montrant que la pregnandiolurie au cours de l'évolution d'une grossesse molaire pouvait être normale ou abaissée en cas de môle peu active ou morte, ou élevée en cas de môle très active ou maligne.

BURTHIAUT, GARNIER et FOURNIE en 1952 concluaient encore que sans que cela n'ait rien d'absolu, il leur semblait qu'au cours de l'évolution molaire, la pregnandiolurie était d'autant plus élevée que la môle était plus active, mais le taux pourrait être trouvé normal, élevé ou abaissé par rapport à l'âge de la grossesse.

PIGEAUD, DUMONT et NEUMANN publiaient en 1952 une observation de môle hydatiforme avec pregnandiolurie élevée et persistante 3 mois après l'avortement.

Ces notions reposent sur une conception précise de l'origine de la pregnandiolurie : le pregnandiol urinaire pouvant être interprété (sans toutefois l'affirmer) soit comme le témoin d'une lésion ovarienne (kyste lutémique), soit comme celui d'une hyperactivité choriale agissant directement, ou indirectement en stimulant l'activité fonctionnelle de l'ovaire, indépendamment de toute dégénérescence kystique.

Ces différents travaux ont permis de montrer que la pregnandiolurie au cours d'une grossesse molaire pouvait être augmentée, normale ou abaissée et que son étude permettait un diagnostic évolutif de la môle.

Mais dans la même année, PIGEAUD et GARNIER publiaient un cas de môle suivie de chorioépithéliome avec pregnandiolurie très basse.

De même, VON ERB, KELLER, HANSE, WERMER en 1961, montrent à l'aide de 2 cas particuliers que les taux d'élimination du pregnandiol et des oestrogènes pouvaient être normaux dans les môles hydatiformes.

GUERIGUIAU montrent dans sa thèse en 1965 que les taux d'oestrogène et de pregnandiol ne sont pas modifiés pendant les 20 premières semaines de grossesse molaire.
Et la dissociation taux normal de stéroïdes, taux élevé de HCG est caractéristique de la môle hydatiforme.

Il ressort de la littérature que toutes les possibilités ont été décrites et les dosages stéroïdiens peuvent être soit bas, normaux ou augmentés.
Doit on déduire de ces résultats discordants (également retrouvés dans nos observations) que le dosage des stéroïdes n'a aucun intérêt dans la môle ?

Nous ne le pensons pas et c'est bien là le but de notre travail.

En fait, ces différentes publications, souvent anciennes, appellent quelques réserves.

D'une part ces travaux reposent le plus souvent sur le dosage du seul pregnandiol, alors que le taux des oestrogènes semble aux auteurs actuels tout aussi important et peut être davantage dans l'étude hormonale de la grossesse.

D'autre part, nous ne retrouvons pas dans nos observations le parallèlisme étroit établi entre la pregnandiolurie et l'évolutivité de la môle.

En effet, dans le cas le plus sévère, là où l'anatomo-pathologiste nous incite à redouter une évolution maligne vers le chorioépithéliome, nos dosages hormonaux sont effondrés.

Dans certaines de nos observations, des taux de stéroïdes et de HCG normaux nous amènent à conclure que le rapport prolans normaux/stéroïdes abaissés n'est pas évocateur.

Il nous apparait en effet que l'interprétation de ces dosages doit être faite en fonction d'un critère chronologique dont les travaux publiés jusqu'ici ne nous paraissent pas avoir suffisamment tenu compte.

Les sécrétions stéroïdiennes des 2 premiers mois sont sous la dépendance du corps jaune gestatif ovarien, alors qu'au delà elles sont dues à l'unité foeto-placentaire.

1) Au cours du premier trimestre, un excès de HCG stimule la fonction endocrine du corps jaune. En dehors de la grossesse, bien des auteurs, et en France M. JAYLE, GELLER, Mme Irène BERNARD ont montré l'intérêt des gonadotrophines humaines dans le traitement des troubles de l'ovulation et la surveillance de ce traitement par dosages répétés des oestrogènes totaux et du pregnandiol urinaire pour éviter les hyperstimulations ovariennes souvent dangereuses (développement de kystes).

Il semble bien que dans le premier trimestre de la grossesse molaire, nous soyons dans les conditions analogues d'hyperstimulation ovarienne.

L'hormone chorionique gonadotrope secrétée par les villosités choriales dystrophiques et hypersécrétantes à toutes raisons de provoquer une stimulation fonctionnelle de la granulosa et la thèque rendant compte des taux hormonaux retrouvés à cette époque.

Il parait bien peu probable que l'élimination hormonale urinaire des stéroïdes soit abaissée au cours du premier trimestre. En effet, l'excès de HCG ne peut que stimuler l'ovaire et ses sécrétions.

Nos deux premières observations viennent corroborer cette précision.

Notre observation n° 1 montre une élimination stéroïdienne normale à 9 semaines de grossesse.

- Pregnandiol : 10 mg/24 h - Phénolstéroïdes 150 µg/24 h.

Notre observation n° 2 montre une élimination stéroïdienne normale à 12 semaines de grossesse.

- Pregnandiol : 13 mg/24 h - Phénostéroïdes : 360 γ/24 h.

et légèrement augmentée à 15 semaines de grossesse.

- Prenandiol : 24 mg/24 h - Phénolstéroïdes : 1900 γ/24 h.

2) Au delà du 2ème mois, la production des stéroïdes par l'unité foeto-placentaire prend rapidement et complètement le relais du corps jaune gravidique.

Une môle non enbryonnée a donc toutes raisons d'avoir un taux de stéroïdes bas et surtout d'oestrogènes. Il serait en effet peu probable que ce placenta dystrophique, oedémateux, avasculaire, puisse élaborer de la progestérone et que des précurseurs des oestrogènes puissent être fournis par un foetus par définition absent.

Cette seconde précision parait être confirmée par nos 3 dernières observations.

Notre observation n° 3 montre une élimination stéroïdienne insuffisante à 25 semaines de grossesse.

- Pregnandiol : 16 mg/24 h - Phenolstéroïdes : 880 γ/24 h.

Notre observation n° 4 montre une élimination stéroïdienne effondrée, à 18 semaines de grossesse.

- Pregnandiol : 10,5 mg/24 h - Phenolstéroïdes : 700 γ/24 h.

à 20 semaines de grossesse

- Pregnandiol : 5, 5 mg/24 h - Phenolstéroïdes : 175 γ/24 h.

Notre observation n° 5 montre une élimination stéroïdienne abaissée à 19 semaines de grossesse.

- Pregnandiol : 12 mg/24 h - Phénolstéroïdes : 1233 γ/24 h.

et effondrée à 26 semaines de grossesse.

- Pregnandiol : 12 mg/24 h - Phenolstéroïdes : 1200 γ/24 h.

Si nous en croyons ces 5 observations et connaissant les 2 sources différentes de stéroïdes au cours de la grossesse, il nous parait donc que les dosages de stéroïdes doivent être interprétés en fonction de l'âge de la grossesse molaire.

On aura noté que nos observations ne comportent que les dosages "habituels" du pregnandiol et des oestrogènes totaux. Il y manque le fractionnement des oestrogènes et l'évaluation du rapport oestriol/oestrogènes totaux sur l'importance duquel ont récemment insisté JAYLE et l'Ecole lyonnaise.

Selon ces auteurs, le rapport oestriol/oestrone + oestradiol voisin de l'unité en dehors de la grossesse passe de 2 à 12 entre la 5ème semaine après le premier jourdes règles et le terme d'une grossesse normale.
Il est permis de penser qu'au début d'une grossesse, si l'on trouve un rapport égal ou inférieur à 1,5 pour des valeurs d'oestrogènes comprises entre 150 et 500 µg/24 h, cela constitue une très forte présomption en faveur d'une môle hydatiforme. Ce diagnostic pourrait devenir une quasi-certitude lorsque le taux des oestrogènes est compris entre 500 et 2000 µg avec un rapport oestriol/oestrone + oestradiol inférieur à 2.
Le taux faible de l'oestriol dans la môle s'expliquerait par l'absence de foetus, la 16 α hydroxylase, indispensable à la biosynthèse des oestrogènes étant fournie essentiellement par le foie foetal et non par le tissu placentaire.
Cette lacune de notre travail s'explique par le fait que plusieurs de nos observations sont antérieures à la publication de ces notions.

En résumé, de ces observations et de cette discussion, pouvons-nous retenir des conséquences pratiques ?
Le dosage des stéroïdes peut-il être une aide dans le diagnostic de la môle ?
Telle est la question que nous nous posions en commençant ce travail.

Rappelons d'abord que nous n'entendons pas remettre en cause la valeur essentielle du dosage de gonadotrophine chronique, examen fondamental dans toute suspicion de grossesse molaire.

Ce n'est que dans le cas où le taux de gonadotrophine ne présente pas l'élévation excessive caractéristique que les dosages de stéroïdes peuvent présenter quelque intérêt.

De plus, ces dosages seront parfois d'emblée à notre disposition dans l'éventualité non exceptionnelle où ils auront été demandés devant un début de grossesse compliquée de métrorragies sans que les signes cliniques aient fait penser à une grossesse molaire.

Dans ces môles dont ni les signes cliniques, ni le taux des prolans ne sont évocateurs, il n'est pas possible d'après notre expérience de poser comme une règle générale (ce que certains ont récemment cru pouvoir faire) que l'abaissement du taux des stéroïdes contrastant avec un taux moyennement élevé de gonadotrophine constitue un argument décisif en faveur de la môle.

Cette proposition n'est vraisemblable et n'a été vérifiée par nous que dans le cas de grossesses suffisamment évoluées.

En revanche, dans les grossesses jeunes, le taux des stéroïdes a toutes raisons d'être normal, voire augmenté, ce que nous avons constaté. C'est donc dans ces cas que le fractionnement avec étude du rapport oestriol/oestrogènes totaux doit être demandé.

Cette différence est due au transfert physiologique de la stéroïdogénèse du corps jaune à l'unité foeto-placentaire, transfert qui se situe selon les biologistes aux alentours de la dixième semaine (CSAPO).

En clinique, la démarcation est évidemment beaucoup moins nette, car il est évident que ce transfert s'étale sur une certaine période.
Il semble qu'on puisse la fixer approximativement entre le deuxième et le troisième mois.

- C O N C L U S I O N -

Nous rapportons 5 observations de môle hydatiforme authentifiées par l'anatomopathologie et dont le diagnostic était rendu difficile cliniquement parce que la symptomatologie était incomplète et biologiquement parce que le taux de gonadotrophine chronique n'était pas augmenté de façon massive caractéristique.

Les dosages urinaires du pregnandiol et des oestrogènes urinaires totaux ont été effectués à une ou plusieurs reprises au cours de ces grossesses molaires.

Dans 2 cas, les résultats de ces dosages étaient normaux pour l'âge de la grossesse : il s'agissait de dosages faits avant la 15ème semaine.

Dans 3 cas, les dosages montraient un taux de stéroïdes franchement abaissé, voire effondré : il s'agissait de dosages faits après la 18ème semaine.

Il n'est donc pas possible d'accepter sans discussion l'opinion émise par certains, selon laquelle la discordance entre un taux de gonadotrophine chronique modérément élevé et un taux de stéroïdes abaissé serait caractéristique de la môle.

Un élément chronologique jusqu'ici méconnu doit guider l'interprétation.

En effet, cette notion se vérifie pour les grossesses molaires relativement évoluées : dans ce cas, la dissociation gonadotrophine/stéroïdes semble avoir une bonne valeur diagnostique.

En revanche, d'après notre expérience, en cas de môle à manifestations précoces, le taux des stéroïdes peut être parfaitement normal et c'est dans ces cas qu'il peut être intéressant de faire appel au fractionnement des oestrogènes avec détermination du rapport oestriol/oestrogène totaux.

Ces résultats en apparence contradictoires nous paraissent en conformité avec les conceptions actuelles relatives à la biosynthèse des stéroïdes au cours de la grossesse : origine ovarienne dans les 2 premiers mois, foeto-placentaire à partir du 3ème mois.

VU

Le Président : Pr LEPAGE

Signé : Pr LEPAGE

VU

Le Doyen : Pr GROSSIORD

Signé : Pr GROSSIORD

Vu et permis d'imprimer

Le recteur de l'Académie de PARIS

Signé : R. MALLET

- B I B L I O G R A P H I E -

- ACEVEDO H.F. et coll.

Stéroïdes urinaires chez les malades avec môle hydatiforme. 3 cas.

Obst. a. Gyn. , juin 1970,
35, n° 6, 857-869, 5 fig.
(Bibliogr.)

- ADRIEN J. - G.-G.

Intérêt des dosages hormonaux dans la môle hydatiforme.

Thèse, Montpellier, 1954, N° 112.

- ALLISON R.M.

Le dosage des gonadotrophines chorioniques dans le tissu placentaire et dans l'urine utilisé comme méthode de diagnostic précoce de la môle envahissante et du chorio carcinome.

J. Obst. Gyn. Brin. Commonw. Juin 1961, 68 n° 3 459-466,
5 tabl.

- ALLISON R.M.

Emploi du test du crapaud mâle dans la recherche de la môle hydatiforme et du choricepithéliome.

Am. J. Obst. Gyn., Janv. 1955, 71, N° 1, 155-165 (Bibliogr).

- BEGUE J.A.

Thèse de doctorat en médecine Paris 1962

- BELANGER M. et BUTAS N.

Môles hydatiformes. Etude anatomo-pathologique, clinique, biologique et biochimique.

Laval méd., juin 1954, 19, N° 6, 779-805 (Bibliogr.)

...

- BERTINI B.
HORNSTEIN M.
et ELATT I

Diagnostic biologique de 63 cas de grossesses môlaires et de 10 cas de chorio épithéliome.

Gyn. Obst. Janv.-Mars 1963, 62 N° 1, 139-146 (Bibliogr.)

- BLOCH P.

Au sujet de l'excrétion des gonadotrophines dans la môle hydatiforme et le choricéphithéliome.

Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., Janv.-mars 1956, 8
N° 1, 8-10.

- BOLOGNA U.

Aspects hormonaux de la môle hydatiforme et du chorioépithéliome.

Clin. ost. gin. av. 1959,
60, N° 2, 65-96 (Bibliogr.).

- BONANNO P., PATTI A.A.,
FRAWLEY T.F. et STEIN A.A.

Taux anormal d'oestrogènes urinaires dans les môles hydatiformes mis en évidence par la chromatographie gaz-liquide.

Am. J. Obst. Gyn., 15 sep. 1963, 87 N° 2 210-212 (Bibliogr.)

- BOURSIER R.

Môle hydatiforme avec réaction biologique de la grossesse quantitativement faible.

J. Méd. Bordeaux, 15-28 fév. 1943, N° 3-4 62-63

...

- BOY J. & CHEYMOL J.

Action permanente des gonadotrophines molaires sur l'ovaire, deux mois après l'expulsion d'une môle.

Ann. Endocr., 1947, 8, N° 1, 12-16, 5 fig.

- BRET A.J. et GREPINET J.

Maladies du chorion.

E.M.C., OBSTETRIQUE, fasc. 5070 C10, 1-1967.

- BRIANT J.A.R.

A propos de six cas de môle hydatiforme
Intérêt des frottis comparés aux dosages.

Thèse PARIS, juin 1952, 126 pp.

- BRINCK-JOHNSEM T., SOLC J. et GALTON V.A.

Excrétion urinaire d'oestrogènes chez la femme porteuse de môle hydatiforme et de choriocarcinone.

Obst. and Gynec., Nov. 1970, 36, N° 5, 671-674 (Bibliogr.)

- BURTHIAULT R., GARMIER R. et FOURNIE G.

Etude de l'élimination urinaire du prégnandiol dans la môle hydatiforme et le chorio-épithéliome.

J. Méd., Lyon, 20 janv. 1952, N° 769, 75-78

- CADERAS de KERLEAU J., DURAND G., THUILE F. et VIALA J.L.

Paradoxes cliniques et hormonaux de suites môlaires.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst., janv. fév. 1961, 13, N°1, 77.

..

- CAMPBELL G.G., BROWN J.B.,
FORTUNE D.W., PEPPERELL R. et BEISCHER N.A.

Excrétion d'oestrogènes, de prégnandiol et de gonodotropine chorionique chez les femmes porteuses de môle hydatiforme.

J; Obst. Gyn. Brit. Commonw., Mai 1970, 77 , N° 5, 410-419
5 fig. (Bibliogr.).

- CASALTA E. et JULIEN R.

Môle hydatiforme et réaction de Brouha.
Gynéc. Obst., 1949, 1 N° 5, 529-530.

- DANEL M.

Les étapes du diagnostic de la môle hydatiforme et du chorio-épithéliome, discussion de la valeur des épreuves biologiques.

Thèse Lille 1958, N° 13

- DAVIDENKO A.A.

Diagnostic hormonal de la môle vésiculaire et du chorio-épithéliome.

Akoucherstve Guinek. (Moscou), 1959, N° 1, 65-68 (Bibliogr.).

- DICZFALUSY E.

in "the foeto placental unit"
Peale A., Fiuzi C, Excerpta Medica Internat. Cong. Series,
N° 183, 1969 p. 65.

- DICFALUSY E and Berragiano G.

2nd Meeting of the internat study group forstéroid hormones research on steroids.

1962, 2, 27.

...

- DJOJOPRANOTO M., LIE S.L.
et OEI H. H.-K.

Les tests biologiques de la grossesse dans le diagnostic et le traitement de la môle hydatiforme et du choriocarcinome.

AM. j. Obst. gyn., 1er av. 1963, 85, N°7, 850-855, 5 tabl. (Bibliogr.).

- DUBOIS J. et JOUAULT H.

Deux observations de môle histologique diagnostiquée grâce au dosage des prolans et du prégnandiol.

Gynéc. Obst., 1953, 5 n° 4, 482-483.

- DUMONT M.

Les erreurs des dosages hormonaux dans le diagnostic de la môle hydatiforme et dans la surveillance de ses suites (à propos de 2 observations).

Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. av-mai 1963, 15, N° 2 201 203

- ERB H., KELLER M.
HAUSER G.A. et WENNER R.

L'excrétion d'oestrogènes et de prégnandiol dans la môle vésiculaire.

Gynaecologia 1961, 152, N° 5 315-322 (Bibliogr.).

- FOX F.J., jr. et TOW W.S.H.

Titrage immunologique de la gonadotrophine chorionique chez les femmes de Singapour ayant un môle hydatiforme, un choriocarcinome et une grossesse intrautérine normale.

Am. J. Obst. Gyn., 15 mai 1966, 95, N° 2 239-248 (Bibliogr).

...

- FRANDSEN V.A. et STAKEMANN G.

Acta endocrinal,

1961, 38, 383.

- FRANDSEN V.A.

2nd Meeting of the internat study group for stéroïd hormones Research on stéroïds,

1966, 2 7.

- GAULIS G.

Persistance anormale de la réaction biologique choriale après môle.

Bull. Féd. Soc. Gyn. OBST., janv. mars 1956, 8 , N° 1, 10-12.

- GAUTRAY J.P.

Reproduction humai ne

1968, Masson ed. Paris.

- GENAZZANI A.R., Zaragoza N,
NERI P. et FELBER J.P.

It. J. Biochem 1970, 19, 4, 230-240.

- GENELL, SUNE

Valeur du diagnostic hormonal de la môle hydatiforme et du chorioépithéliome.

Acta Obst. Gyn. Scand. 1946, XXVI, N° 4, 555-564, (Bibliogr).

...

- GITMAN, L. et al.

Essais hormonaux sur un cas de môle hydatiforme.

Am. J. Obst. Gyn., juil. 1949, 58, N° 1, 171-175, 3 fig. (Bibliogr.)

- GOUTTS J.R.T.
et MACNAUGTON M.C.

Métabolisme de 4-14 C déhydroépiandrostérone par le tissu de môle hydatiforme.

Acta endocr. (Kbh.), 1971, 67, suppl. 155, 136.

- GOT. R., BOURRILLON et MICHON J.
Bull. Soc. Chim. biol. 1960, 42, 41.

- GUERIGUIAN J.L.

Etude comparative des dosages de l'H.C.G. du complexe prégnandiol et des oestrogènes au cours des môles hydatiformes et des chorioépithéliomes.

Thése Paris, 1965, N° 512, 160 pages.

- HAMBURGER ch.

Contribution au diagnostic hormonal du môle hydatiforme et du chorio-épithéliome, basée sur 76 cas avec analyses hormonales.

Acta Obst. Gyn. Scand. 1943, 24, N° 1, 45-82 (Bibliogr.).

- HOBSON B.M.

L'excrétion de gonodotrophine chorionique dans la grossesse normale et chez la femme porteuse de môle hydatiforme.

J. Obst. Gyn. Brit. Emp., juin 1955, 62, N° 3, 354-363, 9 fig.

...

- HOBSON B.M.

Nouvelles observations sur l'excrétion des gonadotrophines chorioniques chez la femme porteuse de môle hydatiforme.

J. Obst. Gyn. Brit. Emp. av. 1958, 65, N° 2, 253-259 (Bibliogr).

- HUBERTHUS A.
et VILLEE C.A.

Formation d'oestrogènes par môles hydatiformes in vitro.

J. of. Clin. Endocr., août 1966, 26, N° 8, 842-846 (Bibliogr.)

- JARROUSSE J. KERNELS
J.P., GORDEEF A. et BRETECHE J.

Difficultés d'interprétation d'un dosage de prolans en vue du diagnostic de la môle.

Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. av-mai 1964, 16, N° 2, 200-201.

- JAYLE M.F. CREPY O.

Colloque sur la fonction lutéale.

1954, p. 1, Masson éditions Paris.

- JAYLE M.F.

Hormonologie de la grossesse humaine

GAUTHIER
Villars, Paris 1965.

Hormonology of humann pregnancy.

Pergamon Press, London 1965.

...

- JAYLE M.F.

Scientific foundation of obstetrics and gynecology.

W. HEINEMANN - Med. Books,

London 1970 PP 549 555.

- JAYLE M.F. in

Fonctions endocriniennes de l'ovaire.

Gauthier Villars. Paris 1967, 2, 447.

- JOSIMOVICH J.B.

Endocrinology 1966. 78, 707.

- KARJALAINEN D

Acta obstet. Gynec. Scand. 1968-47.

- KAPLAN S.L. et GRUMBACH M.M.

J. clin. Endocrinal Metab.
1965, 25, 1970.

- LAFFONT A et KAFFARGUE P.

Dosage d'hormone gonadotrope dans les suites d'avortement molaire (courbe anormale).

Algérie Méd. Juill. 1939 T 43 N° 139 pp. 377-380 (I courbe).

- LIZALDE D.F.

Dosages hormonaux dans la grossesse môlaire et le chorio-épithéliome.
Rev. cirugia, oct. 1960, 13, N° 79, 317-320 (Bibliogr).

...

- Mac DONALD P.C.
et SIITETERI P.K.

Etude de la production d'oestrogène chez les femmes porteuses de môle hydatiforme.

- MAGNAUGHTON M.C.

Excrétion urinaire d'oestrogènes et de prégnandiol dans le môle hydatiforme.

J. Obst. Gyn. Brit. Comm., av. 1965, 72, N° 2, 249-252. (Bibliogr.).

- MACNAUGTON M.C., COUTTS
J.R.T. et BROWNING M.C.K. (Mlle)

Excrétion stéroidienne dans la grossesse môlaire et grossesse précoce provoquée par hormone.

Proc. Roy. Soc. Med., Nov. 1970, 63, N° 11, 1087-1088 (Bibliogr)

- MARGADT J.,
D'HOORE L. et HINNEKENS P.

Intérêt du dosage des hormones gonodatropes pour le diagnostic des môles hydatiformes (à propos de 47 observations

- MERKOW L.P., ACEVEDO H.F.
GILMORE J. et PARDO M.

Maladie trophoblastique.
Etude biochimique et ultrastructurelle corrélative.
(môle hydatiforme).

Obstet. and Gynec., mars 1971, 37, N° 3, 348-357, 11 fig. (Bibliogr).

- MINET P., SOULARY C. & BENOIT M.

Importance du dosage hormonal dans l'évolution de la môle hydatiforme.
Gynec. Obst., 1951, 3, N° 4, 638 640.

....

- NYDICK M.

Etudes qualitatives de l'élimination urinaire de gonadotrophines chez 20 malades en période de rémission de choriocarcinome et autres affections trophoblastiques.

J. of Clin. Endocr., av. 1963, 23, N° 4 368 373 (Bibliogr.)

- PALLIEZ R., GERNEZ L.,
COTTEEL P. & DELECOUR.

La bufo réaction dans le diagnostic précoce de grossesse molaire.

Bull. Ass. gyn. obst., 1950, 2, N° 1, 80.

- PAYNE Franklin

Etudes hormonales en présence d'une môle hydatiforme et d'un chorioépithéliome.

Surg. Gyn. Obst. 73 N° 1, Juillet 71 pag. 86 94 5 fig. folliogr.

- PIGEAUD H.

La prégnandiolurie au cours de l'évolution des môles hydatiformes et dans leurs suites.

Livre jubilaire à Amédée Laffont
Encyclopédie médico-chirurgicale, 1952, 211-216.

- PIGEAUD H.
DUMONT M. & NEUMANN E.

Une observation de môle hydatiforme avec persistance pendant trois mois, après avortement, d'hormones gonadotropes et de prégnandiol.

GYNEC. OBST. 1952, 4, N°1, 123.

...

- PIGEAUD BURTHIAULT.

BERTHOUX R.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obs. 1961 13, P 171.

- PIGEAUD et BURNOD A.

3 observations de môle hydatiforme avec dosages répétés du prégnandiol urinaire.

Gyn. Obst. 1948, 47, n° 2, 259-260.

- PIGEAUD H. et BURTHIAULT R.

Contribution à l'étude de l'élimination urinaire du prégnandiol dans la môle et dans le chorioépithéliome.

Gyn. Obst. 1951, 50, N° 4, 341/353.

- PIGEAUD H. et GARMIER R.

Môle suivie de chorio-épithéliome avec prégnandiolurie très basse.

Gyn. Obst. 1952, N° 2, 4 , 380-381.

- PUGLIELLI M.

Dosage quantitatif des gonadotrophines chorioniques dans la môle vésiculaire.

Clin. Obst. Gyn. juin 1957, 59, n°3, 150-161.

- SAS M.

La rana reaction dans la grossesse normale, dans la môle vésiculaire et dans le chorioépithéliome.

Gynacologia, septembre 1952, 134, n°3, 155-163, 5 fig.

...

- SCIARRA N.

Gonadotrophine chorionique dans la môle hydatiforme .

J. Obst. Gyn. Brit. Commow. mai 1970, n°5, 420-423.

- SEGUY J., ROBEY M., BELLAIR M.

Môle hydatiforme.
Discordance entre les signes cliniques, hormonaux et cytologiques.

Gyn. Obst. 1952, 4, n°1, 78-79.

- SEGUY J., PRUNIER P. et BAILLY - SALIN (Mlle).

De l'action follicule - stimulante et luteo-stimulante sur l'ovaire au cours d'une môle hydatiforme.

Gyn. Obst. août-octobre 1958, 57, n°5, 490-502.

- TEOH E.S.

Etude de la môle hydatiforme avec dosages quantitatifs immunologiques de gonadotrophines.

J. Obst. Gyn. Brit. commonw. dec. 1967, n°6, 886-895,
9 tabl. 74.

- TOLAND

Môle hydatiforme avec un titre persistant élevé de l'hormone gonadotrope.

Am. J. Obst. Gyn. sept. 1942, 44, n°3, 502.

- VACHA K. FABIAN M., et KOPECNY J.

Valeur de l'observation immunologique de la teneur en HCG dans la môle hydatiforme.

Zbl. Gyak., II sept. 1971, 93, n°37, 1289-1292.

...

- WEISSMAN A. I. et COATES C. W.

Le diagnostic de la môle hydatiforme par l'épreuve de½ l'hormone gonatropique employant la grenouille sud-africaine "xenopus laevis".

J. Clin. Endocrinologie, av. 1947, 7, n° 4,289-292.

- WHITE R. F., HERTIG A. T.
ROCK J. and ADAMS E.

Canergie institute contribution to embryology 1951, 34, 57.

- ZONDECK Bernad.

Importance de l'augmentation dans la production et dans la secrétion d'hormone gonadotrope pour le diagnostic de la môle hydatiforme.

J. Obst. Gyn. Brit. Emp. Août 1942, 49, n°4, 397-411.

-:-:-:-:-:-:-